This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problems Mailbox.

WATER-BASED BILE ACID AGENT FOR INTERNAL USE

Patent Number:

JP62153220

Publication date:

1987-07-08

Inventor(s):

NAKAZAWA SHINZO; others: 01

Applicant(s):

TOKYO TANABE CO LTD

Requested Patent:

JP62153220

Application Number: JP19850292933 19851227

Priority Number(s):

IPC Classification:

A61K31/575

EC Classification:

Equivalents:

JP1776724C, JP4065051B

Abstract

PURPOSE: To provide an easily producible water-based bile acid agent for internal use, which is an easily drinkable clear liquid having masked intrinsic bitter taste of bile acid and useful as a cholagogue, by compounding a specific amount of dextrin to bile acid.

CONSTITUTION: The objective water-based bile acid agent for internal use can be produced by compounding a dextrin (e.g. amylodextrin, erythrodextrin, etc.) to a bile acid (e.g. ursodeoxycholic acid. chenodeoxycholic acid, etc.). The weight ratio of dextrin to bile acid is >= 30 and the concentration of dextrin in the agent is <= 35% (W/A). It can be prepared either by fluidized layer granulation method or dispersion method. The hazard of bile acid scattering is suppressed compared with the conventional process for preparation of a water-based agent using a bile acid cllathrate compound. A clear agent free from bitter taste can be produced with simple procedure. The nature of dextrin is weakly acidic and, accordingly, the requirement of a water-based internal agent can be satisfied without pH adjustment.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑩ 公 開 特 許 公 報 (A) 昭62 - 153220

௵Int Cl ⁴

識別記号 庁内整理番号

❸公開 昭和62年(1987)7月8日

A 61 K 31/575 // A 61 K 47/00 ACT 336

7252-4C L-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

②特 願 昭60-292933

20出 願 昭60(1985)12月27日

砂発明者 中澤

進 三 結城市大字結城1576番地

70発明者 久野

悟 司 足利市堀込町2568番地 トリコツト団地 1 - 36

⑪出 願 人 東京田辺製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目7番地3

砂代 理 人 弁理士 松山 直行

明細音の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

胆汁酸内用水剂

2. 特許請求の範囲

- (1) 胆汁酸及びデキストリン類を含有する水 削において、胆汁酸に対するデキストリン類の配 合重量比が30以上であり、デキストリン類の含有 濃度が35%(H/H)以下であることを特徴とする胆汁 酸内用水剤。
- (2) 胆汁酸が、ウルソデオキシコール酸又は ケノデオキシコール酸である特許請求の範囲第1 項記載の胆汁酸内用水剤。
- (3) デキストリン類が、アミロデキストリン、 エリスロデキストリン又はマルトデキストリンで ある特許請求の範囲第2項記載の胆汁酸内用水剤。 3.発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は胆汁酸及びデキストリン類を含有する 胆汁酸内用水剤に関する。本発明の胆汁酸内用水 剤は、胆汁酸を水に可溶化した澄明な被剤であり、

従来の技術

胆汁酸は利胆薬として繁用され、その効能、効果は高く評価されている薬物であるが、それ自体は水に対してほとんど溶解せず、しかも極度の苦味を呈するという性質を有している。従って、苦味のない確明な胆汁酸水溶液の調製は極めて困難であり、錠剤又は顆粒剤等の固形製剤よりもはるかに消化管吸収が良好な、内用水剤の実用化が大きく阻まれているのが実情である。

従来の胆汁酸水溶液製剤を得る方法としては、 例えば、胆汁酸をそれのナトリウム塩にして可溶 化する方法(特公昭35-17149号公報)、及び胆汁 酸をβーシクロデキストリンの包接化合物に変換 して可溶化する方法(特開昭55-22616号公報) などが報告されている。一方、胆汁酸水溶液の苦 味を緩和する方法としては、例えば、白鶴又はハ チ蜜等の矯味剤の甘味を利用する方法[医薬品開 発基礎調座XI薬剤製造法(下) 706頁 昭和46年 11月15日 柳地人婁館発行]が知られている。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、上述の囮汁酸塩による可溶化法 は、水溶液のpH値が 9.5~11.0であることを必須 条件とするため、慎重なpH調整を余儀なくされ、 しかも液性が中性又は弱酸性が望ましいとされる 内用水剤への応用には問題がある。これに加え、 この方法では、得られる胆汁酸水溶液の苦味は全 く消失せず、却って増強される場合も生する。ま た、上述の包接化合物による可溶化法は、得られ る包接化合物が極度に嵩高となり(ゆるみ見掛比 重0.04g/cc、逃飛率38~45%)、しかも微粉末 であるため、これを用いて内用水剤を調製する場 合には、その取扱いが極めて煩わしく、胆汁酸の 飛散による製造担当者の健康への悪影響が懸念さ れる。一方、矯味剤を用いて苦味を緩和する方法 では、胆汁酸水溶液の苦味が十分マスクされ得す、 内服後の後味の悪さが指摘されている。これに加 えて、白糖又はハチ密等のシロップ剤には、胆汁

リン類の配合重量比が30以上であり、デキストリン類の含有濃度が35%(W/W)以下であることを特徴とする胆汁酸内用水剤(以下単に本発明水剤と略す。)が提供される。

本発明水剤の主薬である胆汁酸の含量は、胆汁 酸の薬効が期待できる範囲内であれば、任意に設 定することができる。これに対して本発明水剤に おけるデキストリン類の配合量は、少くとも胆汁 酸に対して、その配合重量比が30以上であり、か つ、水剤の全重量に対する含有濃度が35%(N/N)以 下であることを必要とする。これらを要件とする のは、①配合重量比が30未満の場合には、胆汁酸 の可溶化が不十分で澄明な胆汁酸水溶液が得られ ず、加えて、十分な苦味のマスク効果が発揮され ないからであり、また、②デキストリン類の含有 遊度が35%(W/N)を越える場合には、却って胆汁酸 の可溶化効果が減少し、しかも水溶液の白腐現象 が生じて来るからである。なお、本発明水剤にお いて、デキストリン類を配合するその他の利点と しては、デキストリン類の水溶液はその液性が本 酸を可溶化する効果が全くないという致命的ななないという致命的ななないとないない。そのほか、本発明者らは、難ので在する。そのほか、本発明者の的にないて一般的において一般では、カルボキシメークとは、カルボキシングリンでは、カルボースを使っている。とはできなかった。

問題点を解決するための手段

ところが、期削又は製剤用希釈剤として繁用されているデキストリン類を使用し、胆汁酸水溶液の調製を行ったところ、驚くべきことに、胆汁酸が完全に可溶化されて澄明な水溶液となり、しかもこの水溶液は全く苦味がないことを知り本発明に到達した。

本発明によれば、胆汁酸及びデキストリン類を 含有する水剤において、胆汁酸に対するデキスト

来的に弱酸性であることから、中性又は弱酸性が 望ましいとされる内用水剤の条件を、めんどうな pH調整を施すことなく労せずして満足せしめ得る ことが挙げられる。

ここで、使用できる胆汁酸としては、ウルソデオキシコール酸又はケノデオキシコール酸等が挙げられる。また、デキストリン類としては、アミロデキストリン、エリスロデキストリン又はマルトデキストリン等が挙げられる。

せしめてもよい。ここで、保存剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プチル又はデヒドロ酢酸が挙げられる。矯味剤としては、白糖、グルコース、クエン酸ナトリウム又はリン酸ナトリウムス、芳香剤としては、メントール、オレンジフレーバー、ストロベリーフレーバー、パニラフレーバー、ケイ皮香料又は梅香料が挙げられる。

更に、本発明水剤は、胆汁酸との相乗効果が期待できる他の有効成分、例えば、アーオリザチの批別、タウリンもしくはローヤルゼリー等の批別に対象、は、アスコルピン酸、トコフェロール、塩酸チアミン、リボフラピン、塩酸ピリドオシン、アスコルピン酸カルシウム等のピローンのはパントテン酸カルシウム等のはインチアナ、ケイ皮、コウボウ、はチン皮等の生薬製剤を含めることもできる。

本発明水削は、1重量部の胆汁酸と30重量部以

度が35%(H/H)以下になるよう調整することにより調製することができる(以下分散法と略す。)。この分散法の囮計酸分散液を得る工程において、胆計酸は原末(ゆるみ見掛比重0.18~0.25g/cc、速飛率15~24%)をそのまま用いてもよいが、分散性を向上させるために、当該原末をエタノールに溶解したものを用いてもよい。また、必要に応じてステリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60又はプロピレングリコール等の界面活性剤を更に添加してもよい。

流動層造粒法及び分散法のいずれの方法においても、前述の特開昭55-22616号公報記載の阻汁酸包接化合物(ゆるみ見掛比重0.04g/cc、逃飛率38~45%)を用いて水剤を調製する場合に比べて、胆汁酸の飛散という危険性がはるかに低く、簡便な取扱いでもって澄明な胆汁酸内用水剤を得ることができる。

本発明水剤に前述の保存剤、矯味剤、芳香剤又は防腐補助剤を含有せしめる場合には、流動器造粒法では造粒工程において、分散法では胆汁酸分

上のデキストリン類とを流動層で混合し、これに 適当な結合液を噴霧して50~80℃の送風条件で造 前し、ついで得られた造粒物を水に添加して15~ 70℃で撹拌溶解し、デキストリン類の最終含有濃 度が35%(N/N)以下になるように同温度の水で調整 することにより調製することができる(以下流動 魔造粒法と略す。)。適当な結合液としては、水 又はヒドロキシプロピルセルロースもしくはポリ ピニルピロリドン等の結合剤、もしくはステアリ ン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒ マシ油60もしくはプロピレングリコール等の界面 活性剤の水溶液もしくは含水エタノール溶液が挙 けられる。この流動圏造粒法の造粒工程では、飛 散性が極めて低い造粒物、即ち、ゆるみ見掛比重 が0.35~0.61g/cc、遮飛率が 8~13%である造 粒物を得ることができる。

また、本発明水剤は、1重量部の胆汁酸を水中に均一に分散させたのち、この分散液に30重量部以上のデキストリン類を加えて15~70℃で搅拌溶解し、同温度の水でデキストリン類の最終含有濃

作用及び発明の効果

本発明水剤におけるデキストリン類の胆汁酸可溶化効果及び苦味マスク効果を以下に説明する。

限計酸可溶化効果及び苦味マスク効果の試験は、70種類の試料を調製し、これを用いて実施した。 各試料は、各々所定量のウルソデオキシコール酸 (ゆるみ見掛比重0.24g/cc、逃飛率17%)又は ケノデオキシコール酸(ゆるみ見掛比重0.19g/ CC、逃飛率22%)を、精製水に均一に分散させ、これに各々所定量のアミロデキストリン、エリスロデキストリン又はマルトデキストリンを加水に20~65℃で撹拌混合し、ついで同温なるように倒れたとのようにして発展が100gとなるように調製した。このようにして第1を放射の水以外の組成は、第1表及び第2表の水剤組成の額に記載したところ、そのpH値は3.3~5.0の範囲内にあり、弱酸性を示した。

胆汁酸可溶化効果は、分光光度計で測定した波 長660 nmにおける各試料の吸光度、及び目視によ る各試料の避明性を総合して判断した。苦味マス ク効果はパネラー10名による苦味容能テストで判 断した。

結果を第1表及び第2表の可溶化効果及び苦味マスク効果の各間に示す。両表において、目視による證明性は、白潤している場合を+でやや白濁している場合を±で、澄明の場合を−でそれぞれ表示した。また、苦味マスク効果は、各パネラー

が、各試料10gずつを20秒間、口に含んだのち飲み下し、10名のパネラー全質が苦味を感じな場合をへた場合をOで、1~7名が苦味を感じた場合を本で、8名以上が苦味を感じた場合をメでそれぞれ表示した。なお、両表において、配合比とは、胆汁酸の含有重量に対するデキストリン類の含有重量の比を意味する。

(以下余白)

第 1 表

	試		, No					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水	ウルソデ							12	30	120	200	240	120	200	240	12	25
剤	アミロラ							6	6	6	6	6				15	15
粗	マルトラ												- В	6	6		
成	デキストリ	リン	類の台	洧	盆月	<u> </u>	(W)	6	6	6	6	6	6	6	6	15	15
	R		<u>合</u>		<u></u>			500	200	50	30	25	50	30	25	1250	600
l i	可溶化効果	1	殁		<u>*E</u>		度	0.006	0.008	0.012	0.058	0.302	0.050	0.088	0.492	0.006	0.008
\vdash		L	<u>a</u>	E	男		性	_				±	_	-	+	-	_
<u></u>	苦味 🤻	<u> </u>	<u>スク</u>	7 3	<u>n</u>	果		0	0	0	0	Δ	0	0	Δ	0	0

第 1 表 (つ づ き)

	試料	No.			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
水	ウルソデオ	キシコ・	ール菌	(#3)	250	500	600	250	500	600	60	100	600	1000
剤	アミロデ	キスト	リン	(9)	15	15	15				30	30	30	30
租	マルトデ:	<u> キスト</u>	<u>リン</u>	(g)				15	15	15				
成	デキストリン	/類の含	有温度	(H/H) X3	15	15	15	15	15	15	30	30	30	30
	E	<u></u>			60	30	25	60	30	25	500	300	50	30
1 6	了溶化効果	吸	_光	度	0.032	0.084	0.66	0.048	0.092	0.78	0.008	0.010	0.088	0.094
		渡	明	性			+		_	+	-			_
L	苦味マ	<u>スク</u>	<u>2h</u>	果	0	0	Δ	0	0	Δ	0	0	0	0

第 1 表 (つ づ き)

試料 No.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
水「ウルソデオキシコール酸(吗)	1200	600	1000	1200	70	233	437	1167	1750	437
刑 アミロデキストリン(9)	30				35	35	35	35	35	
相 マルトデキストリン(3)		30	30	. 30						35
成 デキストリン類の含有濃度X(M/N)	30	30	30	30	35	35	35	35	35	35
13 A H	25	50	. 30	25	500	150	. 80	30	20	80
lest 14 tot	0.89	0.090	0. 102	0.98	0.022	0.074	0.088	0. 101	1.1	0.100
可溶化効果 吸 元 段	+	_	_	+	_	_	-		+	
苦味マスク効果	Δ	0	0	Δ	0	0	0	0	Δ	0

第 1 表 (つ づ き)

	B-2 4C1	Ио.	· · · · · ·	21	32	33	34	35	36	37	38	39	40
1	試料 ウルソデオ	<u> </u>	ル酸(四)	1167	1750	80	200	400	500	800	80	200	400
水槽		キン <u>コー</u> ヒフトリ	リン (9)	1101	7100	40	40	40	40	40			
相		<u> </u>	$\frac{1}{2}$	35	35						40	40	40
成	テキストリン	何の会長		35	35	40	40	40	40	40	40	40	40
‴	R.	合	Ht.	30	20	500	200	100	80	50	500	200	100
Η.		吸	光度	0. 102	1.3	0.264	0.62	0.98	1.4	1.5	0.428	0.84	0.96
\ '	可溶化効果	復	町 性	T -	+	±	+	+	+	+	+	+	+_
\vdash	苦味マ	スク	効 果	0	Δ	0	Δ	Δ	<u> </u>	X	<u> </u>	Δ	<u> </u>

第 2 表

	試料	No.	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
水		シコール酸(吗)	25	100	250	333	400	250	333	400	60	100
M		キストリン(9)	10	10	10	10	10				30	30
相		キストリン(g)						10	10	10		
成	デキストリン	ン類の含有濃度X(W/W)	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30
"	AC.	合 比	400	100	40	30	25 .	40	30	25	500	300
Ι,	可溶化効果	吸 光 度	0.008	0.008	0.022	0.070	0.505	0.040	0.088	0.666	0.010	0.022
↓ '	明(6)16初来	澄 明 性	. –	_	_	_	+	_		+	• –	
	苦味マ	スク効果	0	0	0	0	Δ	0	0	Δ	0	0

第 2 衷 (つ づ き)

	試料	No.			51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
水		シコー	ル酸(Mg)	600	1000	1200	1000	1200	70	233	437	1167	1750
M	アミロデ	キストリ	リン(9)	30	30	30			35	35	35	35 _	35
相	エリスロデ	キスト	リン(g)		1		30	30					
成	デキストリン	類の含料	i 治度X((H/H)	30	30	30	30	30	35	35	35	35	35
-	82	合	比		50	30	25	30	25	500	150	80	30	20
	可溶化効果	吸	光	度	0.094	0.100	0.92	0.098	1.1	0.009	0.048	0.100	0.102	1.2
١ '	ソイロ・ロングノ外	18	197)	性		_	+	_	+		-	-	_	+
	苦味マ	スク	劝导	Į.	0	0	Δ	0	Δ	0	0	0	0	X

第2表 (つづき)

	試料	No.			61	62_	63	64	65	66	67	68	69	70
水	ケノデオキ	シコー	ル酸(mg)	1167	1750	80	200	400	500	800	80	200	400
刚	アミロデニ	トスト	リン(3)		L	40	40	40	40	40	Ι		
粗	エリスロデ			9)	35	35						40	40	- 40
成	デキストリン	類の含	有濃度和	(H/H)	35	35	40	40	40	40	40	40	40	40
Ш	配	合	比		30	20	500	200	100	80	50	500	200	100
D] 溶化効果	吸	光	度	0. 104	1.4	0.338	0.74	0.98	1.6	1.8	0.56	0.80	1.2
	71.B7774	徝	明	性		+	±	+	+	+	+	+	+	+
<u>L</u>	苦味マ	スク	劝 5	R	0	Х	0	Δ	X	X	Х	0	Δ	X

(以下余白)

第1表及び第2表から明白なように、囮汁酸内用水剤において、胆汁酸に対するデキストリン類の配合重量比が30以上であり、かつ、デキストリン類の含有濃度が35%(N/H)以下であれば、胆汁酸が水に顕著に可溶化し、吸光度が約 0.1以下という渡明な水溶液になり、同時に胆汁酸固有の苦味が十分マスクされることが認められる。従って、本発明水剤は、胆汁酸製剤において、苦味のない内用水剤として利用できるものである。

前述した試料のうちの大部分は本発明の実施例に相当するものであるが、本発明を更に説明するために、それら以外の実施例を以下に詳述する。

実施例1

ウルソデオキシコール酸10g及びパラオキシ安 息香酸プチル 1gをエタノールに溶解し、全量を 正確に 100歳とした。このエタノール溶液 1歳を メスピペットで秤取し、これを滅菌精製水80gに 注入し均一に分散させた。この分散液にアミロデ キストリン 3gを加え、60~65℃に加温しながら 十分撹拌混合した。このアミロデキストリンの添 加により、白面していた分散液は直ちになかった。 一面により、白面していた分散液は直ちになかった。 一面になり、1.5 mkでは、ウイキョウシンでは、ウインでは、ウインでは、ウインでは、ウインでは、ウインでは、カース 1.5 mkでは、ウインでは、カース 1.5 mkでは、カース 1.5 mkであった。

「一面により、1.5 mkであった。) 1.5 mkであった。

実施例2

59のケノデオキシコール酸(ゆるみ見掛比重 0.189/cc、逃飛率24%)及びマルトデキストリン 4909を各々秤量し、 FLO-1型流動層造粒機 [フロイント産業㈱社製]に入れ混合する。この 流動圏に、1%(N/N) のヒドロキシプロピルセルロースを含有する40%(N/N)含水エタノール溶液 100 gを噴霧しながら、60℃の送風温度で流動層造粒し、32メッシュで整粒した。この造粒物のゆるみ見掛比単は0.41g/cc、速飛率は10%であった。

実施例3

5gのウルソデオキシコール酸(ゆるみ見掛比

クロマトグラフィーで測定したところ、 1版あた り 9.9± 0.2gであった。

特許出願人 東京田辺製薬株式会社 代 理 人 弁理士 松山直行 重0.25g/cc、遮飛率15%)及びエリスロデキストリン 395gを各々秤量し、 FLO-1型流動層造粒機に入れて混合し、ついでこれに、水80gを噴霧しながら、60℃の送風温度で流動層造粒し、32メッシュで整粒した。造粒物のゆるみ見掛比重は0.57g/cc、遮飛率は 9%であった。

この造粒物 4gを滅菌精製水70gに加え、十分に撹拌したところ、直ちに苦味が全くない澄明な水溶液が得られた。

この水溶版に塩酸チアミン20吋、酢酸トコフェロール10吋、リン酸リボフラピン 5吋及びローヤルゼリー250吋、白額15g、プロピレングリコール 0.1 配 がにオレンジフレーバー 0.1 配を加え、十分に 選择混合したのち 滅菌精製水にて全量を 100g とした。これを 0.45 μのメンプランフィルターを 用いて除菌適過し、得られた最終液を、20配を のドリンク剤用瓶 5本に均等に小分けた吸収 のドリンク剤用瓶 5本に均等に小分けた 0.45 似のメンプランフィルターを のドリンク剤用瓶 5本に均等に小分けた 20配 の 5メタルキャップで密封し、 滋養強壮内服剤 とした。各瓶のウルソデオキシコール酸含量は、ガス

手統補正魯 (自発)

昭和61年 2月18日

特許庁長官 宇賀道郎殿

- 事件の表示
 昭和60年特許顯第292933号
- 発明の名称 胆汁酸内用水剤
- 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目7番地3

名称 東京田辺製薬株式会社

4. 代 理 人 〒115

住所 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社研究開発本部内

電 話 03(907)1331

氏名 (9283) 弁理士 松山直行

5. 補正の対象 明和協全文

6.補正の内容 別紙のとおり

明細鸖の浄魯(内容に変更なし)。

91 2.18